

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Pat ntschrift
⑪ DE 3506276 C1

⑤1 Int Cl 4
A61K 9/20

⑦1 Aktenzeichen: P 35 06 276.2-41
⑦2 Anmeldetag: 22. 2. 85
⑦3 Offenlegungstag: —
⑦5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 24. 4. 86

DE 3506276 C1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Meggle Milchindustrie GmbH & Co KG, 8094
Reitmehring, DE

⑦4 Vertreter:

Weickmann, H., Dipl.-Ing.; Fincke, K., Dipl.-Phys.
Dr.; Weickmann, F., Dipl.-Ing.; Huber, B.,
Dipl.-Chem.; Liska, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Prechtel,
J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:

Bauer, Kurt H., Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE,
Pritzwald-Stegmann, Bernd, Dipl.-Ing., Luft, Werner,
8094 Reitmehring, DE

⑤6 Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG

NICHTS-ERMITTELT

⑤4 Direkttablettiermittel

Es wird ein Direkttablettiermittel sowie ein Verfahren zu
seiner Herstellung beschrieben, das im wesentlichen aus
Lactose und Cellulose mit einem Verhältnis von Lactose zu
Cellulose, bezogen auf das Gewicht von 95 bis 40 : 5 bis 60
besteht, wobei die Lactose teils in kristalliner, teils in amorph
er Form und die Cellulose als feinteiliges Pulver vorliegt

DE 3506276 C1

Patentansprüche:

1. Direkttablettiermittel, bestehend im wesentlichen aus Lactose und Cellulose mit einem Verhältnis von Lactose zu Cellulose, bezogen auf das Gewicht von 95 bis 40 : 5 bis 60, wobei die Lactose teils in kristalliner, teils in amorpher Form und die Cellulose als feinteiliges Pulver vorliegt.

2. Direkttablettiermittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Lactose zu Cellulose, bezogen auf das Gewicht, im Bereich von 65 bis 80 : 35 bis 20 liegt.

3. Direkttablettiermittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich als Zusatzstoffe noch Sprengmittel, Aromatisierungsmittel, Stabilisatoren, Füllmittel, Farbstoffe und/oder Gleitmittel enthält.

4. Verfahren zur Herstellung eines Direkttablettiermittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Cellulosepulver mit einer heißen Lösung von 50 bis 60% Lactose in Wasser vermischt, die Mischung abkühlen läßt, die erhaltene Masse granuliert und anschließend trocknet.

5. Verfahren zur Herstellung eines Direkttablettiermittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mischung aus mikrokristalliner Lactose und Cellulosepulver im Verhältnis von 95 bis 40 : 5 bis 60, bezogen auf das Gewicht, in kaltem Wasser aufschlämmt und anschließend sprühtrocknet.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als mikrokristalline Lactose eine Lactose mit einer Teilchengröße von weniger als 100 µm verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Lactose verwendet wird, die überwiegend eine Teilchengröße von weniger als 50 µm hat.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lactose verwendet, bei der der überwiegende Teil der Teilchen eine Größe von unter 32 µm hat.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man der Mischung aus Cellulose und Lactose noch als übliche Zusatzstoffe Sprengmittel, Aromatisierungsmittel, Stabilisatoren, Füllmittel, Farbstoffe und/oder Gleitmittel zusetzt.

Die Erfindung betrifft ein Direkttablettiermittel und Verfahren zu seiner Herstellung.

Es sind verschiedene Verfahren zur Tablettenherstellung bekannt. Besonders wünschenswert ist die Direkttablettierung. Dazu wird der pharmazeutische Wirkstoff mit dem Trägermaterial vermischt und direkt tablettiert. Dieses Verfahren ist besonders einfach, da es keine Zwischenstufen zur Herstellung eines Kerns oder Granulats erfordert. Für die Direkttablettierung sind jedoch viele der bekannten Trägermaterialien nicht geeignet. Das Trägermaterial muß sowohl eine gute Fließfähigkeit als auch eine gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck besitzen. Die Preßlinge müssen eine hohe Härte und Abriebfestigkeit besitzen und gleichzeitig aber auch bei Kontakt mit dem Magensaft schnell zerfallen. Diese Anforderungen werden zur Zeit weitgehend von mikrokristalliner Cellulose, die als Hilfsstoff zur Direkttablettierung verwendet wird, erfüllt. Nachteil dabei ist es, daß mikrokristalline Cellulose schwierig herzustellen ist und daher auch teuer und nicht sehr wirtschaftlich ist.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein Mittel für die Direkttablettierung zu schaffen, das einerseits die Anforderungen, die an ein derartiges Material gestellt werden, erfüllt, das aber andererseits kostengünstiger als die teure mikrokristalline Cellulose ist.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Direkttablettiermittel, bestehend im wesentlichen aus Lactose und Cellulose mit einem Verhältnis von Lactose zu Cellulose, bezogen auf das Gewicht von 95 bis 40 : 5 bis 60, wobei die Lactose teils in kristalliner, teils in amorpher Form und Cellulose als feinteiliges Pulver vorliegt.

Das erfindungsgemäße Mittel eignet sich sehr gut für die Direkttablettierung. Es hat ausgezeichnete Fließigenschaften. Die daraus hergestellten Preßlinge sind sehr hart und zerfallen schnell.

Das erfindungsgemäße Direkttablettiermittel besteht im wesentlichen aus Lactose und Cellulose. Dabei liegt das Verhältnis von Lactose zu Cellulose, bezogen auf das Gewicht, im Bereich von 95 bis 40 Teilen Lactose zu 5 bis 60 Teilen Cellulose. Enthält das Mittel mehr als 95% Lactose, so sind die daraus geformten Tabletten nicht hart genug. Die Verwendung von mehr als 60% Cellulose ist unwirtschaftlich, da eine weitere Verbesserung der Eigenschaften nicht mehr erreicht wird. Bevorzugt beträgt das Verhältnis von Lactose zu Cellulose 80 bis 65 Teile Lactose zu 20 bis 35 Teilen Cellulose. Besonders bevorzugt ist eine Mischung aus 75 Teilen Lactose und 25 Teilen Cellulose.

Es ist wesentlich, daß in dem erfindungsgemäßen Direkttablettiermittel die Lactose teils in kristalliner, teils in amorpher Form vorliegt. Die Kombination von Lactose in kristalliner und amorpher Form und von feinteiliger Cellulose bedingt die guten Eigenschaften des erfindungsgemäßen Mittels.

Dem erfindungsgemäßen Direkttablettiermittel können noch übliche Zusatzstoffe zugesetzt werden. Als übliche Zusatzstoffe werden bei der Tablettenherstellung Sprengmittel, Aromatisierungsmittel, Stabilisatoren, Füllmittel, Farbstoffe und/oder Gleitmittel verwendet.

Gemäß einer ersten Methode zur Herstellung des erfindungsgemäßen Direkttablettiermittels wird Cellulosepulver mit einer heißen Lösung von z. B. 50 bis 60% Lactose in Wasser vermischt, die Mischung abgekühlt und die erhaltene Masse granuliert und anschließend getrocknet.

Die heiße Lactoselösung hat vorzugsweise eine Temperatur zwischen 60 und 100°C. Bevorzugt liegt die Temperatur der Lactoselösung im Bereich von 90 bis 95°C.

Die Trocknung der granulierten Masse erfolgt mit üblichen Trocknungsverfahren. Bevorzugt ist die Trocknung im Fließbett.

Als Cellulose wird sehr feines Cellulosepulver nach der Pharmacopoe verwendet. Bevorzugt ist die Cellulose

mit einer Teilchengröße von $< 100 \mu\text{m}$. Die Verwendung von mikrokristalliner Cellulose ist nicht erforderlich, sie ist jedoch möglich.

Gemäß einer weiteren Methode ist es möglich, das erfindungsgemäße Direkttablettiermittel herzustellen, indem man eine mikrokristalline Lactose mit Cellulosepulver im Verhältnis von 95 bis 40 Gewichtsteilen Lactose zu 5 bis 60 Gewichtsteilen Cellulosepulver vermischt, die Mischung in kaltem Wasser aufschlämmt und anschließend sprühtrocknet.

Als mikrokristalline Lactose wird hierbei eine Lactose verstanden mit einer Teilchengröße von weniger als $100 \mu\text{m}$. Bevorzugt wird eine Lactose verwendet, deren Kristalle überwiegend eine Teilchengröße von weniger als $50 \mu\text{m}$ besitzen. Besonders bevorzugt wird eine Lactose verwendet, deren Kristalle überwiegend eine Teilchengröße von weniger als $32 \mu\text{m}$ haben.

Als Cellulose wird eine sehr feine pulverförmige Cellulose nach Pharmacopoe verwendet. Bevorzugt ist die Cellulose mit einer Teilchengröße von $100 \mu\text{m}$. Die Verwendung von mikrokristalliner Cellulose ist nicht erforderlich, sie ist jedoch möglich.

Mit dem erfindungsgemäßen Direkttablettiermittel können Tabletten hergestellt werden, die eine große Härte besitzen und schnell zerfallen. Überraschenderweise haben die aus dem erfindungsgemäßen Direkttablettiermittel hergestellten Tabletten bei einem gegebenen Preßdruck eine größere Härte als Preßlinge, die aus feiner pulverförmiger Cellulose oder aus mikrokristalliner Cellulose hergestellt werden.

Fig. 1 zeigt eine graphische Darstellung, in der die Härte von Preßlingen aus feiner pulverförmiger Cellulose mikrokristalliner Cellulose und dem erfindungsgemäßen Direkttablettiermittel gegen den Preßdruck aufgetragen sind. Dieser Figur ist eindeutig zu entnehmen, daß mit dem erfindungsgemäßen Tablettiermittel insbesondere bei dem erwünschten mittleren Preßdruck besonders harte Preßlinge erhalten werden.

Beispiel 1

880 kg kaltes Wasser, 358,3 kg feinkristalline Lactose, bei der 95% eine Teilchengröße von weniger als $32 \mu\text{m}$ besitzen, und 125 kg pulverförmige Cellulose werden in einem geeigneten Behälter so gemischt, daß dem vorgelegten Wasser erst die Lactose und danach die Cellulose zugegeben und das ganze einige Minuten gut vermischt wird. Anschließend wird die erhaltene Aufschlämmung in einem Trockenturm versprüht, dem Luft mit einer Temperatur von ungefähr 150°C zugeführt wird. Das getrocknete Produkt kann direkt verwendet werden.

Beispiel 2

Cellulosepulver wurde mit einer heißen Lösung von 50%iger Lactose in Wasser vermischt, die Mischung wurde abkühlen gelassen, die erhaltene Masse granuliert und anschließend getrocknet. In der Masse waren 75% Lactose und 25% Cellulose enthalten. Die Siebanalyse des Produktes war:

Teilchen

$> 500 \mu\text{m}$	24,2%,
400 bis $500 \mu\text{m}$	14,6%,
315 bis $400 \mu\text{m}$	12,0%,
200 bis $315 \mu\text{m}$	13,8%,
100 bis $200 \mu\text{m}$	23,2%,
$< 100 \mu\text{m}$	12,0%.

Es wurden Tabletten gepreßt mit einem Preßdruck von

I	1,0 t/cm ² ,
II	1,5 t/cm ² ,
III	2,2 t/cm ² .

Die erhaltenen Tabletten hatten eine Härte von

I	5,0 kp,
II	9,2 kp,
III	14,4 kp.

Die Zerfallsgeschwindigkeit der Tabletten betrug bei 37°C in Wasser

I	34 sec.
II	3 min, 35 sec.
III	18 Minuten.

Beispiel 3

Aus einem durch Sprühtrocknung hergestellten Direkttablettiermittel aus 75% Lactose und 25% Cellulose wurden Tabletten hergestellt. Der Preßdruck betrug:

I	1,0 t/cm ² .
II	1,5 t/cm ² .
III	2,1 t/cm ² .

Die Tablettenhärte der Preßlinge betrug

I	15,0 kp,
II	mehr als 20,0 kp.
III	mehr als 20,0 kp.

Die Zerfallsgeschwindigkeit der Tabletten war bei 37°C in Wasser:

I	etwa 15 Minuten.
II und III	etwa eine Stunde.

Beispiel 4

Es wurden Tabletten gepreßt aus mikrokristalliner Cellulose, aus feinem Cellulosepulver, aus Lactose und aus einem Direkttablettiermittel gemäß der Erfindung mit 75% Lactose und 25% Cellulose. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1

	Vergleich mikrokrist. Cellulose	pulverf. Cellulose	Lactose D 80	Erfindung 75% Lactose 25% Cellulose
Siebanalyse (g)				
> 800 (µm)		0,1		
630—800		0,3		
500—630		0,3	0,2	
400—500		0,3	1,0	
315—400	0,1	0,7	26,0	
200—315	4,7	2,9	35,5	16,2
100—200	28,7	33,9	23,7	30,4
< 100	66,6	61,6	13,8	53,4
Preßdruck (t/cm²)				
I	0,63	0,48	0,25	1,1
II	1,20	1,48	1,50	1,6
III	2,98	4,08	4,40	2,2
Tablettenhärte (kp)				
I	13,3	3,5	0,5	8,4
II	15,0	10,8	1,5	15,4
III	15,0	15,0	5,0	18,8
Tablettenzerfall (H₂O/37°C)				
I	2 min 23 sec	15 min	23 sec	19 sec
II	14 min 30 sec	15 min	25 sec	2 min 4 sec
III	15 min	15 min	60 sec	13 min 30 sec

Der Vergleich zeigt, daß mit dem erfindungsgemäßen Tablettiermittel Tabletten erhalten werden, deren Härte mit Tabletten aus mikrokristalliner Cellulose vergleichbar ist und deren Auflösungsgeschwindigkeit sehr gut ist.

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen

